

Rec'd PCT/PTO 19 JAN 2005

1.0/501030

PCI/EP 03/00078

MODULARIO
LCA - 101



Mod. C.E. - 1-4-7

REC'D 21 MAY 2003

WIPO

PCT

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N. PD2002 A 000003

BEST AVAILABLE COPY

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

24 FEB. 2003

oma, il

IL DIRIGENTE

Sig.ra E. MARINELLI

PCT/EP 03/00078

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

MODULO A

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM (DKFZ)
 Residenza Im Neuenheimer Feld 280 - HEIDELBERG (Germania) codice _____
 2) Denominazione FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS S.R.L. SR
 Residenza ABANO TERME (Italia) codice 01510440744

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome e nome _____ cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza _____
 via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS S.R.L.
 via PONTE DELLA FABBRICA n. 3B città ABANO TERME cap 35031 (prov) PD

D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/sci) _____ gruppo/sottogruppo _____
"BIOMATERIALI A BASE DI ACIDO IALURONICO COME TERAPIA ANTI-ANGIOGENICA NELLA CURA DEI TUMORI"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome _____ cognome nome _____
 1) EUSENIG Norbert E. 3) WILLHAUCK Michael
 2) STARK Hans-Jürgen 4) PAVESIO Alessandra

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
1) _____	_____	_____	____/____/____	_____	____/____/____
2) _____	_____	_____	____/____/____	_____	____/____/____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

Nessuna: -



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es. _____
 Doc. 1) 2 PROV n. pag. 18 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) _____
 Doc. 2) 0 PROV n. tav. 0 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) _____
 Doc. 3) 0 RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale _____
 Doc. 4) 0 RIS designazione inventore _____
 Doc. 5) 0 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano _____
 Doc. 6) 0 RIS autorizzazione o atto di cessione _____
 Doc. 7) 0 nominativo completo del richiedente _____

SCIOGLIMENTO RISERVE
 Data _____ N° Protocollo _____
 confronta singole priorità _____

8) attestati di versamento, totale lire XX Euro CENTOOTTANTAOTTO/51 _____ obbligatorioCOMPILATO IL 10 01 2002 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)CONTINUA SINO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO SI

Ab

FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS S.R.L.

CAMERA DI COMMERCIO INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA DI PADOVA codice 28VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA PD 2002 A 000003 Reg. AL'anno: DUEMILADUE, il giorno UNDICI del mese di GENNAIO

Il (I) richiedente (I) sopraindicato (I) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. _____ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE

NESSUNA

IL DEPOSITANTE

Daniela Franco



L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

REG. A

DATA DI DEPOSITO

/ /

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

D. TITOLO

"BIOMATERIALI A BASE DI ACIDO IALURONICO COME TERAPIA ANTI-ANGIOGENICA NELLA CURA

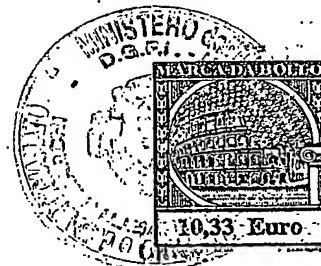
DEI TUMORI"

PD 20 02 A 00 00 03

L. RIASSUNTO

La presente invenzione descrive 1) applicazione in campo medico-chirurgico di biomateriali a base di derivati di acido ialuronico, eventualmente in associazione con biopolimeri naturali, sintetici o semi-sintetici, come metodo di controllo del processo angiogenico associato alla proliferazione tumorale (nei tumori primari e secondari).-

M. DISEGNO





Descrizione di una invenzione industriale dal titolo "Biomateriali a base di acido ialuronico come terapia anti-angiogenica nella cura dei tumori" della Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) - Im Neuenheimer Feld 280 - 69120 Heidelberg, Germania e della Fidia Advanced Biopolymers S.r.l. - Via Ponte della Fabbrica, 3/B - 35031 Abano Terme (Padova), Italia nella persona del suo Legale Rappresentante, Dr. Emilio Mauri.

Inventori designati: Norbert E. Fusenig
Hans-Jürgen Stark
Michael Willhauck
Alessandra Pavesio

*** **

PD 20 02 A 00 00 00 3

Depositata il con n°

OGGETTO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione descrive l'applicazione in campo medico-chirurgico di biomateriali a base di derivati di acido ialuronico, eventualmente in associazione con biopolimeri naturali, sintetici o semi-sintetici, come metodo di controllo del processo angiogenico associato alla proliferazione tumorale (nei tumori primari e secondari).

CAMPO DELL'INVENZIONE

L'induzione e lo sviluppo del processo angiogenico è pre-requisito per lo sviluppo di un tumore primario e per la successiva sua eventuale metastasi.



Enrico Maffei

L'angiogenesi è un processo dinamico legato strettamente alla proliferazione delle cellule tumorali, in quanto sono quest' ultime le principali responsabili della produzione e del rilascio di fattori angiogenici, come le citochine, assieme ad altri fattori trofici. Un aumento della vascolarizzazione di un tumore primario può determinare un aumento del numero di cellule tumorali che entrano in circolo causando nuove metastasi.

Studi recenti hanno infatti dimostrato come un aumento della densità microvasica in un'area colpita da neoplasia è indice di nuova crescita tumorale.

Risulta quindi evidente l'importanza clinica del controllo del processo angiogenico per inibirne (possibilmente) lo sviluppo in quanto, associando la terapia anti-angiogenica a "classiche" terapie antitumorali farmacologiche e/o a radioterapia, eventualmente anche dopo asportazione chirurgica del tumore, è possibile bloccare la proliferazione delle cellule tumorali e prevenire, quindi, l'invasione di nuovi tessuti da parte delle suddette cellule con conseguente sviluppo di nuove metastasi, (Skobe M. et al, *"Halting angiogenesis suppresses carcinoma cell invasion"* Natura Medicine, 1222-1227 (1997)).

Per una valutazione istologica dell'inizio del processo angiogenico associato ad una crescita tumorale, è importante valutare la presenza di "marker" del sistema vascolare del tumore, ad esempio con anticorpi che differenziano le cellule endoteliali da quelle





tumorali, come l'anticorpo anti-CD31 che è specifico per la marcatura delle cellule endoteliali, e dunque permette la loro individuazione nel processo angiogenico associato allo sviluppo di nuove metastasi.

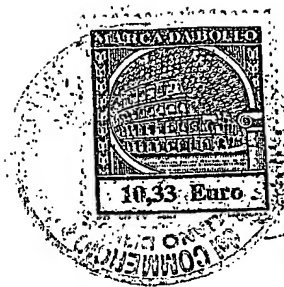
Il suo utilizzo risulta essenziale per capire il livello di sviluppo microvasale associato a neoplasia: si può, infatti, grazie alla marcatura anticorpale, visualizzare e contare il numero di interconnessioni dei vasi all'interno del tessuto tumorale per capire, quantizzare il processo angiogenico e relazionarlo al possibile nuovo sviluppo della neoplasia (dunque, decidere se/quanto/come associare ad una consolidata/classica terapia antitumorale, una terapia modulatoria o inibitoria del processo angiogenico).

Una di queste terapie consiste nella somministrazione di farmaci che agiscono bloccando i recettori di quei fattori trofici (PGDF, bFGF, VEGF) che sono anche fattori angiogenici.

I risultati pre-clinici "in vivo" hanno evidenziato come questi farmaci si dimostrino importanti nell'inibire la crescita tumorale ma non determinino la regressione del tumore stesso: considerata l'importanza di questi dati sperimentali, questi farmaci sono stati introdotti in numerose sperimentazioni cliniche.

Tuttavia, una terapia clinica anti-angiogenica, che prevede una somministrazione farmacologica generalmente orale in forma cronica, potrebbe avere molti effetti collaterali/tossici, poiché il processo angiogenico è associato non solo a disordini patologici ma





anche a processi fisiologici come la riproduzione e la cicatrizzazione dei tessuti, (*"Cancer: Principles Practice of Oncology"* V. De Vita, S. Hellmann and S. Rosenberg, 6a edizione).

E' dunque di importanza strategica associare alla terapia classica antitumorale una terapia anti-angiogenica "in situ", ed è questo l'oggetto della presente invenzione.

L'acido ialuronico è uno dei principali componenti della matrice extracellulare del tessuto connettivo, e come tale sono molte le pubblicazioni scientifiche riguardanti il suo ruolo in differenti processi sia fisiologici che patologici, come la formazione del tessuto di granulazione, la chemiotassi nel processo infiammatorio, il differenziamento cellulare per diversi tipi cellulari ed infine esistono altri studi riguardanti il suo ruolo all'interno della famiglia delle "molecole di adesione al substrato".

L'acido ialuronico, per le suddette implicazioni, è stato utilizzato:

- come agente differenziante nella terapia della leucemia mieloide acuta, (Charrad R.S. et al., *"Ligation of the CD44 adhesion molecule reverses blockage of differentiation in human acute myeloid leukemia"* Nature Medicine 5, 669-676 (1999));
- nella veicolazione di farmaci come steroidi o fans, antibiotici e anti-neoplastici, per l' elevata espressione del suo recettore (CD44) nelle cellule tumorali, (Freemantle C. et al., *"The modulation of granulomatous tissue and tumour angiogenesis by diclofenac in combination with hyaluronan"* Int. J. Tiss. Reac.



Carliolli

XVIII (4) 157-166 (1995); Coradini D. et al., *"Hyaluronic acid as drug delivery for sodium butyrate : improvement of the anti-proliferative activity on a breast-cancer cell line"* Int. J. Cancer 5, 411-416 (1999));

- in sperimentazioni pre-cliniche nello studio d'inibizione di metastasi polmonari, per la sua capacità di inibire l'adesione delle cellule tumorali all'endotelio vascolare, (Karasawa K. et al., *"Inhibition of experimental metastasis and cell adhesion of murine melanoma cells by chondroitin sulfate-derivatized lipid, a neoproteoglycan with anti-cell adhesion activity"* Clinical & Experimental Metastasis 15, 83-93 (1997));
- nel controllo della adesione al substrato, con successiva proliferazione, di cellule (eventualmente anche tumorali) permanenti "in situ" dopo asportazione di tessuti (anche tumori) per operazione chirurgica, (brevetto U.S. No. 5,627,162).

Osservazioni sperimentali "in vivo" hanno tuttavia evidenziato una possibile attività chemiotattica da parte dell'acido ialuronico, nei confronti di cellule tumorali all'interno del tessuto di granulazione formatosi dopo asportazione di melanoma cutaneo metastizzato, (Salmon-Ehr. V. et al., *"Cutaneous metastasis of melanoma localized on the cicatrix at the site of flap taking "* Ann. Dermatol. Venereol, 123, 194-195 (1996)). Inoltre, diversi sono gli studi pre-clinici che dimostrano come l'acido ialuronico supporti la migrazione di cellule tumorali e quindi favorisca la metastasi,



Indirizzo

poiché è risaputo come prodotti di degradazione dell'acido ialuronico, cioè oligosaccaridi costituiti da 10 e 20 oligomeri, siano forti induttori del processo angiogenico, (Hayen W. et al., *"Hyaluronan stimulates tumor cell migration by modulating the fibrin fiber architecture"*, J. Cell. Sci. 112, 2241-2251 (1999); Slevin M. et al., *"Angiogenic oligosaccharides of hyaluronan induce protein tyrosine kinase activity in endothelial cells and activate a cytoplasmic signal transduction pathway resulting in proliferation"*, Lab. Invest. 78(8), 987-1003 (1998)).

Inoltre, i biomateriali a base di acido ialuronico e/o suoi derivati non sono mai stati utilizzati come terapia anti-angiogenica, né altri biopolimeri biodegradabili e/o non biodegradabili sono stati mai impiegati in terapie anti-tumorali.

Risulta quindi assolutamente innovativo l'utilizzo di biomateriali a base di derivati dell'acido ialuronico quali gli Hyaff® (brevetto europeo No. 0216453 B1), o gli ACP (brevetto europeo No. 0341745 B1), ad esempio in forma di non-tessuto (brevetto europeo No. 0618817 B1), o di strutture tridimensionali (domanda di brevetto PCT No. WO 99/61080), eventualmente in associazione con biomateriali diversi (ad esempio i naturali quali il collagene, la cellulosa, i polisaccaridi, la chitina, il chitosano, le pectine, l'agar, il gellano e l'acido alginico, i sintetici quali l'acido polilattico, l'acido poliglicolico, i poliuretani e le resine polisulfoniche, o i semi-sintetici come il collagene cross-linkato con aldeidi, con diamine e



Carli

con gellano), come terapia per il controllo e/o l'inibizione del processo angiogenico che supporta e determina la metastasi tumorale.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto della presente invenzione sono i biomateriali a base di derivati di acido ialuronico lavorati in forma di non-tessuto (come biomateriale preferito), eventualmente in associazione con biopolimeri naturali, sintetici o semi-sintetici, da impiegare in campo medico-chirurgico come nuova terapia anti-angiogenica ("in situ"), da associare eventualmente a terapie antitumorali farmacologiche classiche e/o a radioterapia, per modulare indirettamente la proliferazione dei tumori e bloccare così la formazione di locali recrudescenze e, dunque, di nuove possibili metastasi.

Al fine di studiare, caratterizzare e, quindi, valutare "in vivo" l'effetto del biomateriale, oggetto della presente invenzione, nel processo angiogenico che supporta lo sviluppo del carcinoma della pelle (considerato come esempio chiarificativo), la richiedente ha sviluppato un nuovo modello di interazione tumore/cellule stromali di supporto, successivamente descritto:

- 1) vengono utilizzate 2 linee cellulari di cheratinociti umani transfettati con l'oncogene-ras: HaCaT II-4 variante maligno, e A5 linea benigna;





Emilio Mauri


- 2) la suddette suddette cellule vengono trasferite sopra un gel di collagene posto dentro un anello di teflon coperto da una camera di silicone, questo costrutto viene definito come "Fusenig silicone chamber" (FSC);
- 3) la suddetta FSC viene quindi posta sopra la fascia muscolare del dorso di topi nudi con o senza la presenza immediatamente sottostante del biomateriale a base di Hyaff® 11 (estere totale benzilico dell'acido ialuronico) lavorato in forma di non-tessuto;
- 4) si formano, dopo 4-6 settimane, due differenti tipologie di tessuti di granulazione sottostante all'epitelio tumorale;
- 5) si valuta, nel tempo, lo sviluppo dell'epitelio tumorale sia con analisi istologiche classiche (Ematossilina/Eosina) che con tecniche di immunoistochimica, utilizzando l'anticorpo anti-CD31, per visualizzare la presenza di epitelio vascolare e determinare quindi lo sviluppo del processo angiogenico;
- 6) si esaminano, infine, i livelli di proliferazione cellulare, utilizzando tecniche immunoistochimiche associate all'introduzione di BrdU nel DNA di cellule proliferanti sia all'interno del tessuto di granulazione sottostante l'epitelio che nell'epitelio tumorale stesso.

I risultati della sperimentazione sopra descritta sono i seguenti:

Linea HACaT A5:

Dopo 4-6 settimane, l'epitelio tumorale nella FSC di controllo (cioè senza il biomateriale posto sotto l'epitelio stesso), risulta ben





sviluppato e pluristratificato, mentre lo strato di tessuto di granulazione sottostante ha rimpiazzato completamente la fascia di collagene che separava l'epitelio dal tessuto sottostante, (fig. 1).

Al contrario, dopo 4 settimane, l'epitelio tumorale nella FSC posta sopra il biomateriale a base di Hyaff® lavorato a non-tessuto, è meno sviluppato rispetto al suo controllo e la fascia di collagene che lo separa dal nascente tessuto di granulazione sottostante è ancora ampia e non infiltrata da cellule e/o vasi, (fig. 1).

A 6 settimane la quantità di collagene è ancora abbondante, con solo una iniziale fascia di tessuto di granulazione che inizia a formarsi sopra il biomateriale, (fig. 1).

Linea HACaT II 4:

Dopo 4-6 settimane, nella FSC di controllo, le cellule tumorali hanno costituito uno spesso epitelio che compenetra nello spessore del nuovo tessuto di granulazione sottostante, tessuto che ha già completamente rimpiazzato la fascia di collagene che lo separava dall'epitelio, (fig. 2).

Dopo 4 settimane, nella FSC posta sopra il biomateriale a base di Hyaff®, l'epitelio tumorale è sottile ma soprattutto ben distinto dal tessuto di granulazione nascente sopra il biomateriale, separato da questo tessuto dal gel di collagene ancora presente e non riassorbito (fig. 2).

Dopo 6 settimane, si è instaurato uno stretto contatto tra massa tumorale e tessuto di granulazione, ma non vi è stata alcuna reale



Emilio Polver

infiltrazione di cellule tumorali nel tessuto di granulazione, in netto contrasto rispetto al controllo ove le cellule tumorali hanno invaso completamente il nuovo tessuto di granulazione sottostante (fig.2). Utilizzando tecniche di immunoistochimica legate alla marcatura specifica di nucleotidi particolari come la BrdU, a 6 settimane è chiara la differenza del livello di proliferazione cellulare tra il tessuto di granulazione e l'epitelio tumorale, livello che risulta essere molto elevato in entrambi i tessuti nel controllo, mentre con il biomateriale a base di Hyaff® risulta essere presente una buona proliferazione cellulare solo nell'epitelio tumorale ma non nel tessuto di granulazione sottostante, ove non sembra esserci crescita cellulare (fig.3).

La marcatura specifica per l'endotelio vascolare con l'anticorpo anti-CD31 rivela, inoltre, come a 4 settimane, nel controllo, il processo angiogenico sia ben sviluppato in quanto i vasi contenuti nel tessuto di granulazione sottostante già raggiungono l'epitelio tumorale e a 6 settimane lo invadono, favorendo così la metastasi (fig.4).

Nel caso della FSC con il biomateriale a base di Hyaff®, a 4 settimane non si è ancora instaurato un intimo contatto tra tessuto di granulazione ed epitelio tumorale, che avverrà solamente a 6 settimane, anche se non vi è una invasione dell'epitelio da parte dei microvasi sottostanti che rimangono relegati al tessuto di granulazione (fig.4).





Il processo angiogenico, sembra essere fermo e non supportare ulteriormente lo sviluppo del tumore, la vascolarizzazione è confinata alla zona del biomateriale a base di Hyaff®, e quindi le cellule tumorali non invadono a loro volta il tessuto di granulazione formatosi all'interno del biomateriale.

In conclusione, il biomateriale a base di Hyaff® si è dimostrato capace di modulare/inibire il processo angiogenico correlato alla vascolarizzazione dell'epitelio tumorale. Risulta, quindi, particolarmente vantaggioso impiegare i biomateriali a base di derivati dell'acido ialuronico in campo oncologico, in cui sia importante modulare il processo angiogenico e, dunque, indirettamente la proliferazione delle cellule tumorali nei tumori primari e secondari.

I biomateriali che possono essere validamente utilizzati in campo oncologico come nuova terapia anti-angiogenica "in situ" possono essere, ad esempio, in forma di non-tessuto, spugne, pellicole, membrane, microsfele o altra forma tridimensionale nel caso in cui quest'ultima serva anche da riempimento di quelle cavità che si possono creare dopo asportazione chirurgica del tumore.

L'azione anti-angiogenica del biomateriale può, inoltre, essere supportata dal caricamento del biomateriale stesso con fans, steroidi, ormoni, antibiotici e soprattutto farmaci anti-tumorali quali, ad esempio, il fluorouracile, il metotrexate, il cisplatino, il





Carliolpaur

carboplatino, l'oxaliplatino, l'etoposide, la ciclofosfamide, la vincristina e la doxorubicina.

Essendo l'invenzione così descritta, è chiaro che questi metodi possono essere modificati in vari modi. Tali modificazioni non sono da considerarsi come divergenze dallo spirito e dalle prospettive dell'invenzione e tutte le modifiche che apparirebbero evidenti ad un esperto nel campo sono comprese nell'ambito delle seguenti rivendicazioni.

RIVENDICAZIONI

- 1) Biomateriali costituiti almeno da un derivato dell'acido ialuronico, eventualmente in associazione con altri biopolimeri naturali, sintetici e/o semisintetici e con sostanze farmacologicamente attive, come terapia anti-angiogenica per la cura dei tumori primari e secondari.
- 2) Biomateriali di cui alla rivendicazione 1, in cui il derivato dell'acido ialuronico è un estere benzilico.
- 3) Biomateriali di cui alla rivendicazione 1, in cui il derivato dell'acido ialuronico è un cross-linkato.
- 4) Biomateriali di cui alla rivendicazione 1, in cui il biopolimero naturale può essere il collagene, la cellulosa, i polisaccaridi, la chitina, il chitosano, le pectine, l'agar, il gellano e l'acido alginico.





- 5) Biomateriali di cui alla rivendicazione 1, in cui il biopolimero sintetico può essere l'acido polilattico (PLA), l'acido poliglicolico (PGA), i poliuretani e le resine polisulfoniche.
- 6) Biomateriali di cui alla rivendicazione 1, in cui il biopolimero semi-sintetico può essere il collagene cross-linkato con aldeidi, con diamine e con gellano.
- 7) Biomateriali di cui alla rivendicazione 1, in cui il biopolimero può essere eventualmente in associazione con sostanza farmacologicamente attiva, come il fluorouracile, il metotrexate, il cisplatino, il carboplatino, l'oxaliplatino, l'etoposide, la ciclofosfamide, la vincristina e la doxorubicina.
- 8) Uso di biomateriali costituiti almeno da un derivato dell'acido ialuronico, eventualmente in associazione con altri biopolimeri naturali, sintetici e/o semisintetici e con sostanze farmacologicamente attive, come terapia anti-angiogenica per la cura dei tumori primari e secondari.
- 9) Uso di biomateriali di cui alla rivendicazione 8, in cui il derivato dell'acido ialuronico è un estere benzilico.
- 10) Uso di biomateriali di cui alla rivendicazione 8, in cui il derivato dell'acido ialuronico è un cross-linkato.
- 11) Uso di biomateriali di cui alla rivendicazione 8, in cui il biopolimero naturale può essere il collagene, la cellulosa, i polisaccaridi, la chitina, il chitosano, le pectine, l'agar, il gellano e l'acido alginico.

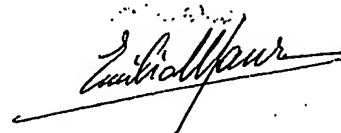




- 12) Uso di biomateriali di cui alla rivendicazione 8, in cui il biopolimero sintetico può essere l'acido polilattico (PLA), l'acido poliglicolico (PGA), i poliuretani e le resine polisulfoniche.
- 13) Uso di biomateriali di cui alla rivendicazione 8, in cui il biopolimero semi-sintetico può essere il collagene cross-linkato con aldeidi, con diamine e con gellano.
- 14) Uso di biomateriali di cui alla rivendicazione 8, in cui il biopolimero può essere eventualmente in associazione con sostanza farmacologicamente attive, come il fluorouracile, il metotrexate, il cisplatino, il carboplatino, l'oxaliplatino, l'etoposide, la ciclofosfamida, la vincristina e la doxorubicina.
- 15) Uso di un biomateriale di cui alla rivendicazione 8, in cui il derivato dell'acido ialuronico è lavorato come non-tessuto, spugna, microsfera, pellicola, membrana e/o altra struttura tridimensionale.
- 16) Uso di biomateriali costituiti almeno da un derivato dell'acido ialuronico, eventualmente in associazione con altri biopolimeri naturali, sintetici e/o semi-sintetici e con sostanze farmacologicamente attive, per il trattamento e la cura dei tumori primari e secondari, in cui, in seguito alla asportazione chirurgica del tumore ed al necessario riempimento della cavità che si viene a formare, sia vantaggioso prevenire e/o inibire il processo angiogenico utilizzando il biomateriale stesso.

AD

REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE



A5 Fascie

A5 Hyaff 11

E. L. Haffner



4 W



6 W



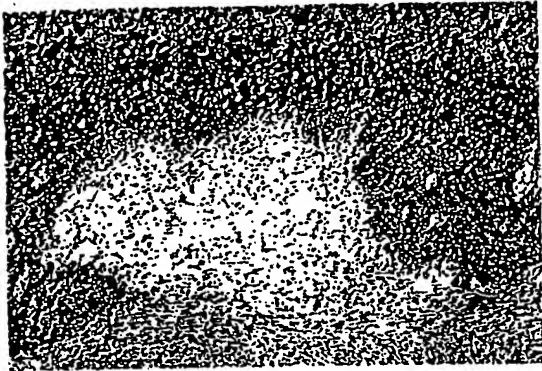
Fig. 1



II-4 Fascia

II-4 HYAFF

E. Hoffmann



4 W



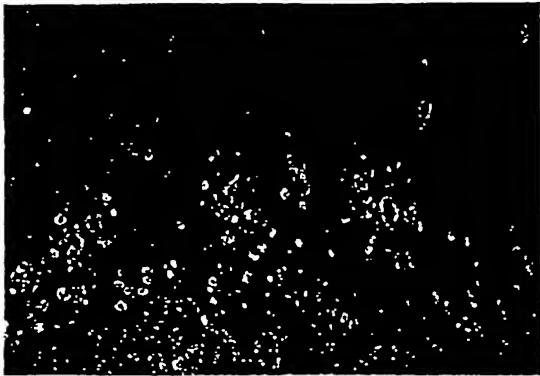
6 W



Fig. 2



II-4 Fascia



II-4 HYAFF

Handwritten signature



6 W

Fig. 3



II-4 HYAFF

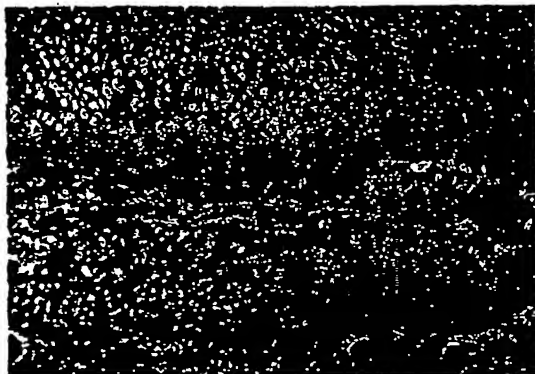
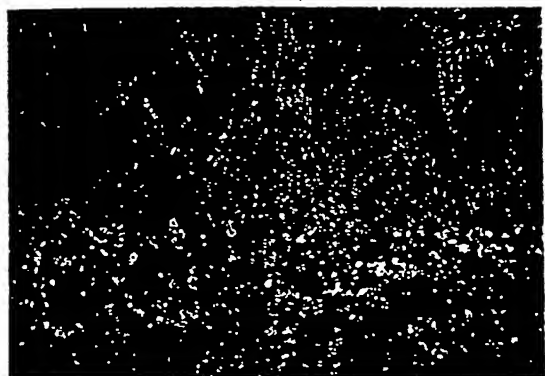


Fig. 4



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.